

5.残留動物用医薬品検査における検査行政のリスク管理

豊橋市食肉衛生検査所 ○葛岡功弥子 吉川雅己 渡辺菜美 山内俊平 細井美博

目 的

行政処分等の根拠となる試験検査において、その検査結果には高い信頼性が求められ、収去検査には食品衛生法の定める業務管理による信頼性確保が義務付けられている。一方、規格違反食肉流通防止のための検査件数の拡充も重要課題である。

検査行政に求められる課題、1.検査精度の確保、2.検査件数の拡充の観点から、残留動物用医薬品検査における検査行政のリスクを明確にし、限られた人員と予算のなかでいかにこれらのリスクを効果的に管理していくかが重要と考えている。

今回、フィールドでの使用頻度の高く、微生物学的感度の低い残留合成抗菌剤に関する当所におけるリスク管理への取組について報告する。

背 景

1. 合成抗菌剤の検査概要及び実績

サルファ剤を中心に使用頻度の高い合成抗菌剤11剤について、血液を用いた高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）による迅速分析法 [1, 2] を導入し、病畜等への特定残留監視を目的としたサーベイランス検査、健康畜への定期的残留監視を目的とするモニタリング検査に活用している（図1）。

ポジティブリスト制度施行後の6年間（平成18～23年度）で、10,319頭（108,130件）の迅速分析法を実施し、51頭（豚37頭、子牛14頭）の血液から7種の合成抗菌剤を検出、当該畜の筋肉を収去検査に供した。その結果、51頭全ての筋肉から血液中と同一薬物成分を検出するとともに41頭（豚32頭、子牛9頭）で食品衛生法第11条第1項に規定する規格を超える定量値を得た。

本検査システムについては、毎年、検査薬剤を追加する等鋭意拡充し、検査件数を増やすことで規格違反食肉の流通防止を図り、広く食の安全確保に努めている。

2. 検査精度の確保（内部点検）

「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」[3]等に基づき適正な定性及び定量評価を行うことが重要となる。

当所では、迅速分析法を定性検査と位置づけ、「定性の確かさ」を試験室内検証（HPLC 保持時間とフォトダイオードアレイ検出器（以下 PDA）による多波長スペクトルの一致性）と農場調査（聞き取り等から薬物残留の蓋然性確保）の両面で担保している。

また、収去検査では「定量の確かさ」、特に、標準品・標準原液の良質性維持を最重要事項ととらえ、既知量の標準溶液を HPLC に注入した場合のピーク面積を経時的に記録することとしている。標準溶液を定期的及び恒常的に観測することで、標準品・標準原液の劣化や衰退度合いのみならず、HPLC のカラムパフォーマンスや検出器感度の低下、あるいは人為ミス等の発生を探知し、定量に供することが可能か否かを客観的に判断することができるためである。

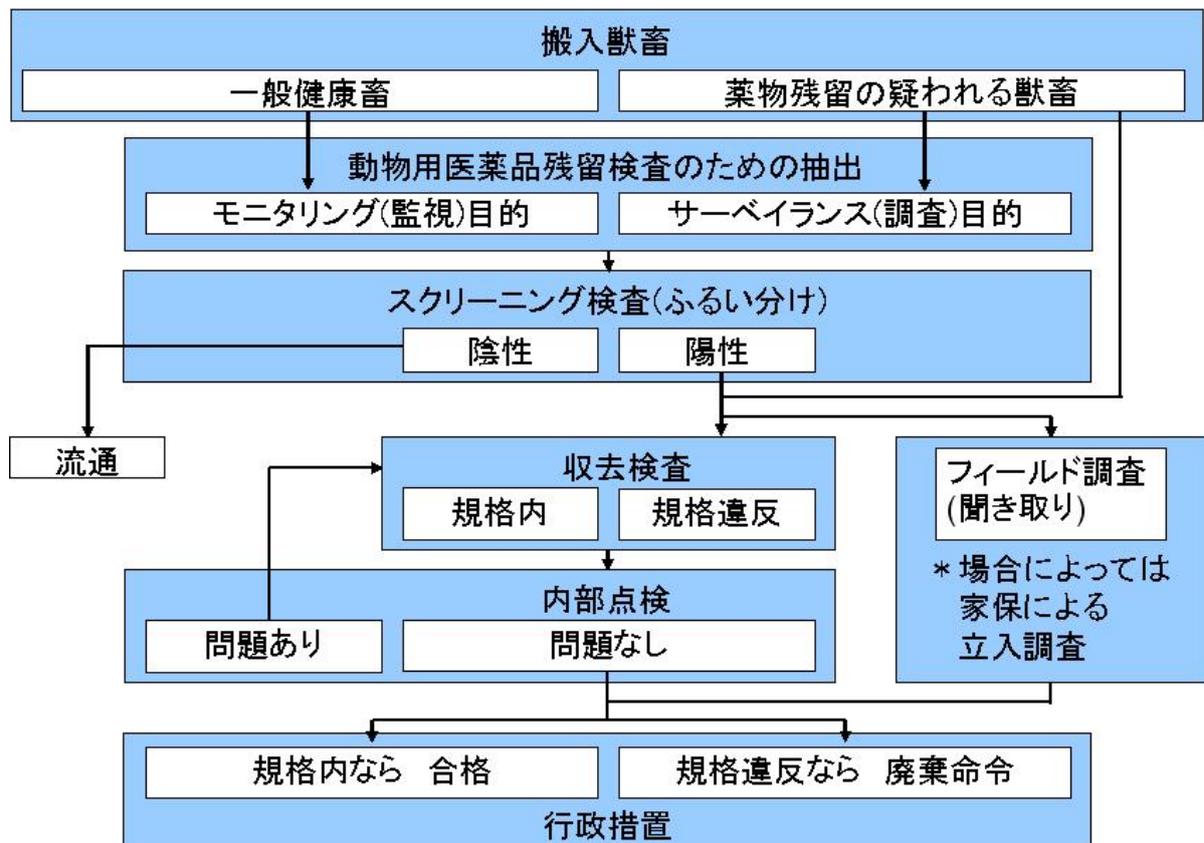


図1 当所における検査対象選定から行政判断に至るまでのフローチャート

今回、当所での過去データを(1)定性及び(2)定量的に評価し、判断基準の数値指標化を試みた。(1)定性評価については、HPLC 保持時間及び PDA による多波長スペクトルの一致性を、(2)定量評価については標準原液(溶液)の良質性を検証した。あわせて、(1)の定性評価の数量化判定と農場さかのぼり調査(薬剤使用実態調査)の結果との相関について一考した。

材料及び方法

(1) 定性評価

平成18～23年度の6年間において、迅速分析法で血液から合成抗菌剤を検出した51検体(0.02～49.2ppm)のうち、記録不備3検体を除いた48検体について、標準品との HPLC 保持時間の差及び PDA による多波長スペクトルの一致性を確認した。併せて出荷農場へ当該薬剤の陽性畜への使用又は所持に関する聞き取り調査を実施した結果を集約し、迅速分析法で陽性とする判断基準を検討した。

(2) 定量評価

迅速分析法及び収去検査に供する合成抗菌剤は、標準品購入後、速やかに各々検査実施標準作業書(SOP)に従い標準原液を作成した。標準原液を順次、段階希釈し、標準溶液(0.1 μ g/mL)を作製し、既定量を HPLC に投入した時のクロマトグラム上のピーク面積を測定・記録した(繰り返し測定 n=5)。この標準原液を収去検査適合標準原液として冷蔵保存した。検査適合標準原液については上記の5回繰り返し測定を、作成日の翌日、1週間後、1ヶ月後等と経時的に実施し、調整した標準溶液のピーク面積と標準原液作製時に測定記録しておいたピーク面積とを比較検討した。

成績

(1) 定性評価

迅速分析法で血液から合成抗菌剤を検出した48例の標準品との HPLC 保持時間の差（絶対値）が0.00～0.16分、多波長スペクトルの標準品との一致性が97.0～100.0%で、聞き取り調査において、いずれも出荷農場での当該薬物の所持又は使用が確認された（委託1件、記録不備4件を含む）。

時間差及び一致度の関係に対する聞き取り内容の分布では、一定の蓋然性が得られた（図2）。

(2) 定量評価

経時的に収去検査適合標準原液を段階希釈して調整した標準溶液のピーク面積値と、収去検査適合標準原液作製時に測定記録しておいた標準溶液のピーク面積値の差は10%の範囲内に収まっていた。代表例としてスルファジメトキシンを図3に記す。

考察

(1) 定性評価

平成24年度当所における迅速分析法陽性と判断する試験室内基準を、標準品と試験品の HPLC 保持時間の差（絶対値）が0.1分、多波長スペクトルの一致性が97.0%以上とし、農場調査と併せて総合判定することとした。

(2) 定量評価

経時的に収去検査適合標準原液を段階希釈して調整した標準溶液のピーク面積値と、収去検査適合標準原液作製時に測定記録しておいた標準溶液のピーク面積値の差が10%程度を目処に使用することとした。これは希釈行為に伴う人為的誤差や繰り返し測定における機器誤差、あるいは試験検査における当該医薬品の回収性等を考慮し、基準値レベルの濃度に及ぼす影響を総合的に斟酌し、当所基準としたものである。

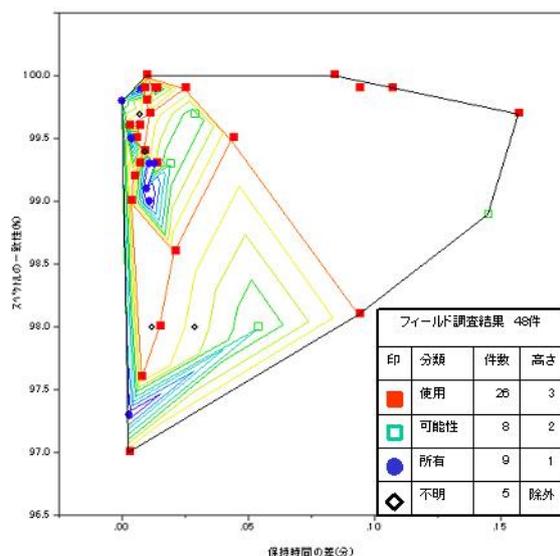


図2 スペクトル一致度(%)、保持時間の差(分)及び聞き取り調査結果の関係

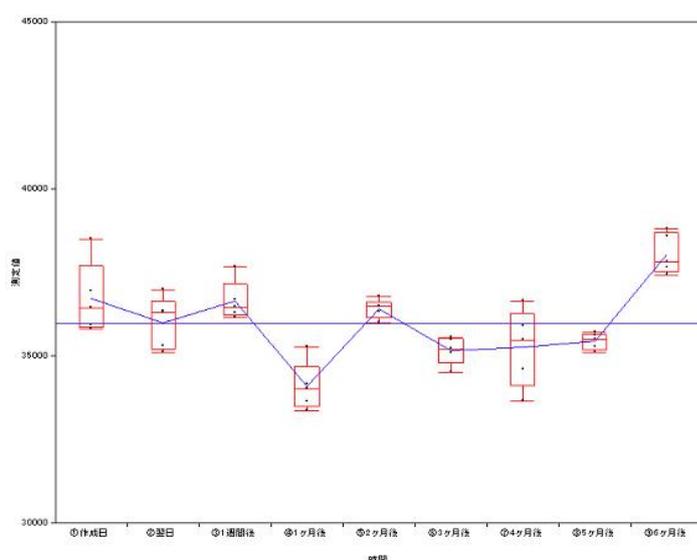


図3 標準溶液の面積値の経時的变化
代表例：スルファジメトキシ

結 語

科学的根拠に基づく検査の実施が重要であるが、行政検査機関では異動による熟練検査員の不足等により理想的な環境を継続し難い場合もある。このような中、いかに検査の適正評価を行い、リスクを管理するかが課題となるが、熟練検査者の経験則に頼ったリスク管理ではなく、検査職員全てに共通の客観的マニュアル化した数量評価を構築することが重要と思われる。

定性評価については、一般に合成抗菌剤、特にフィールドで使用される合成抗菌剤はHPLC 分析において、各薬剤の多波長スペクトルに特異性があり、また極大ピークが不純物の少ない高波長領域にあるため、その同定は必ずしも困難なものではない。しかし、より判定を確かなものとするために当所ではフィールド調査（農場さかのぼり調査）を行い、迅速分析法の結果の妥当性を判断する一助としている。

また、定量評価については、再現性や繰り返し測定等の必要性はガイドライン [3] 等にも示されているが、定量の基準となる標準品・標準原液への管理意識は薄い。メーカー指定保存期間や他検査機関の保存性試験結果がそのまま導入されがちであるが、試験機関毎の数量指標を基に管理することが重要と思われる。

検査の拡充、検査精度の維持、これら両立し難い課題を解決するためには、残留リスクのない獣畜の搬入推進が重要となる。当所では管内家畜保健衛生所や臨床獣医師等との相互連携を図り、出荷制限期間の順守等農場指導に力を入れてきた。結果、年間17,500件以上の迅速分析法の件数を維持する中、陽性件数は減少しており（図4）、平成24年度は平成25年1月末までの迅速分析法の数は1,432頭（17,728件）、そのうち陽性例は1頭（子牛）のみである。

今後も迅速分析法のさらなる効率化を図り検査時間を短縮するとともに、農家啓発による収去検査件数減少に努めることで、検査精度管理業務への十分な時間を確保し、総合的な検査体制強化に努めたい。

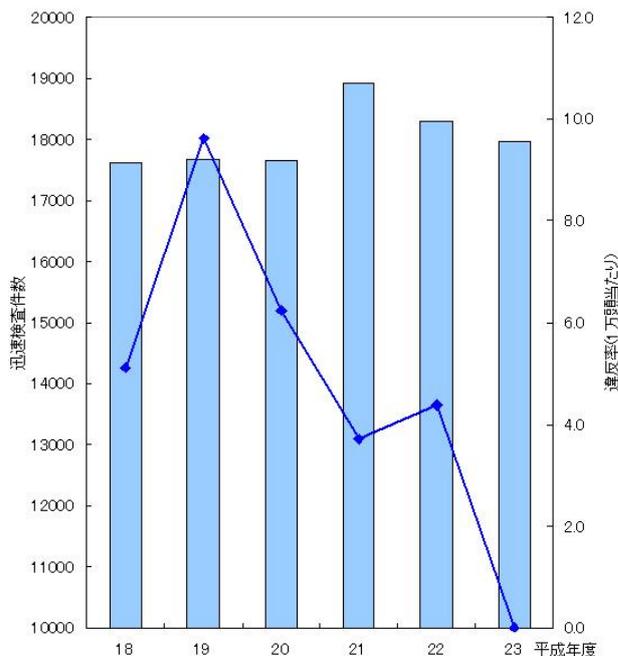


図4 ポジティブリスト制度以降の迅速検査件数と規格違反率（1万頭当たり）の推移

参考資料

[1] 合川敏彦ほか：平成12年度食肉衛生技術研修会衛生発表会資料164～166

[2] 吉川雅己ほか：平成21年度食肉衛生技術研修会衛生発表会資料94～96

[3] 食品衛生検査施設等における検査等の業務管理の実施について（平成9年4月1日付け衛食第117号）